

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制药吡洛西利 的研究进展

Research progress of – bireociclib – a new cyclin – dependent kinase 4 and 6 inhibitor

赵盼, 周慧敏, 陈博,
王凤, 李嘉达, 马西凤

(轩竹生物科技股份有限公司 临床前评价中心,
北京 100025)

ZHAO Pan, ZHOU Hui – min,
CHEN Bo, WANG Feng,
LI Jia – kui, MA Xi – feng

(Preclinical Research and Development
Department, Xuanzhu Biopharmaceutical
Co., Ltd., Beijing 100025, China)

基金项目:国家十三五“重大新药创制”科技重大专项课题资助项目
(2018ZX09711002-011-027)

作者简介:赵盼(1988-),女,硕士研究生,中级工程师,主要从事创新药物研发的相关工作

通信作者:马西凤,高级工程师
MP: 13275418995

E-mail: mxmf@xuanzhubio.com

摘要:吡洛西利作为新型细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制药,对于激素受体 (HR) 阳性/人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性的晚期或转移性乳腺癌患者,其单药后线治疗可以显著提高患者的客观缓解率 (ORR)、延长中位无进展生存期 (PFS) 和中位总生存期 (OS);联合氟维司群二线治疗可以显著延缓疾病进展或降低死亡风险。目前,吡洛西利单药后线治疗乳腺癌患者以及吡洛西利联合氟维司群二线治疗晚期乳腺癌患者的上市申请已提交国家药品监督管理局,联合来曲唑/阿那曲唑一线治疗的Ⅲ期临床试验即将完成。本文旨在从化合物结构、药理学的特点及临床研究等方面对吡洛西利进行阐述。

关键词:吡洛西利;细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制药;乳腺癌;药理学;临床研究

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.023

中图分类号:R979.1 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)08-1180-06

Abstract: Bireociclib, a novel selective cyclin – dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor, demonstrates significant therapeutic benefits in hormone receptor (HR) – positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – negative advanced or metastatic breast cancer. As a monotherapy in later – line treatment, it substantially improves objective response rate (ORR), prolongs median progression – free survival (PFS), and extends median overall survival (OS). When combined with fulvestrant as a second – line therapy, it significantly delays disease progression and reduces mortality risk. Currently, marketing authorization applications for Bireociclib monotherapy in breast cancer and its combination with fulvestrant for advanced breast cancer have been submitted to National Medical Products Administration. The phase III clinical trial investigating its first – line use in combination with letrozole/anastrozole is nearing completion. This article comprehensively reviews Bireociclib's molecular structure, pharmacodynamic properties, pharmacokinetic characteristics, etc.

Key words: bireociclib; cyclin – dependent kinase 4/6 inhibitor; breast cancer; pharmacology; clinical study

乳腺癌在全球癌症发病率中位居前列,2022 年新发病例近 230 万,死亡病例达 66.6 万例^[1],发病率和死亡率居全球女性恶性肿瘤之首。其中,激素受体阳性(hormone receptor – positive, HR+)/人表皮生长因子受体 2 阴性(human epidermal growth factor receptor

2 - negative, HER2 -) 亚型占比约 70%^[2], 此类患者肿瘤细胞内细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin - dependent kinases 4/6, CDK4/6) 活性显著升高, 并在肿瘤生长进程中起关键推动作用。CDK4/6 蛋白于细胞周期 G1 期与细胞周期蛋白 D (Cyclin D) 特异性结合形成复合物, 促进下游视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 磷酸化。磷酸化后的 Rb 蛋白释放转录因子 E2F (E2F transcription factor), 进而激活一系列与 DNA 复制相关基因的表达, 推动细胞周期从 G1 期过渡至 S 期, 最终促进细胞增殖。在癌症发生发展过程中, CDK4/6 - Cyclin D - Rb 信号通路通常异常激活, 致使细胞周期失控, 肿瘤细胞得以无限增殖^[3]。目前, 国际已获批多款 CDK4/6 抑制药上市, 包括哌柏西利、瑞波西尼、阿贝西利和达尔西利等在内, 其临床适应证涵盖 HR + /HER2 - 晚期乳腺癌的一线、二线与后线治疗^[4]以及早期乳腺癌的辅助治疗^[5]等。多数 CDK4/6 抑制药在临床应用时需联合芳香化酶抑制药 (aromatase inhibitor, AI) 或氟维司群, 仅阿贝西利获美国食品药品监督管理局 (U. S. Food and Drug Administration, FDA) 批准可单药用于既往接受内分泌治疗或化疗后疾病进展的 HR + 、HER2 - 晚期或转移性乳腺癌患者的后线治疗。在商业化方面, CDK4/6 抑制药成绩斐然, 2023 年, 辉瑞、诺华、礼来 3 家公司相关产品销售总额近 100 亿美元, 据 Nature Reviews Drug Discovery 预测, 到 2029 年其销售额将达 200 亿美元, 占乳腺癌药物市场份额的 42%^[6]。因分子化学结构差异, 已上市的 CDK4/6 抑制药表现出不同的有效性和安全性特点^[7]。吡洛西利 (曾用名是吡罗西尼, Birciclib) 作为一款全新的 CDK4/6 抑制药, 本文将从化合物结构、药理学的特性及临床进展等方面对其进行阐述。

1 化合物结构特点

阿贝西利是由礼来公司研发用于治疗晚期或转移性乳腺癌的 CDK4/6 抑制药。阿贝西利的晶体结构显示, 其嘧啶环上的一个 N 原子与组氨酸 100 (Histidine 100, His100) 形成氢键, 吡啶环上的 N 原子通过水分子与 His100 形成氢键, 氨基上的 H 与缬氨酸残基 101 (Valine 101, Val101) 形成氢键, 从而发挥抑制作用^[8]。阿贝西利的临床试验结果得出, 其可以显著延长晚期或转移性乳腺癌患者的无进展生存期 (progression - free survival, PFS), 并且在部分研究中观察到总生存期 (overall survival, OS) 的改善, 但其存在生物利用度低、蛋白结合率高等问题^[9]。为优化阿贝西利的药代动力学特性和生物活性, 对其结构进行

改造, 得到具有全新结构的吡洛西利, 其化学结构式见图 1, 分子式为 $C_{27}H_{32}F_2N_8$, 相对分子质量为 506.61。

吡洛西利吡啶环上的 N 原子分别与 CDK4 和 CDK6 的第 96 位缬氨酸残基 (Valine 96, Val96) 和 His100 形成氢键, 嘧啶环中的一个 N 原子通过水分子与 CDK6 的 His100 形成氢键, 氨基上的 H 分别与 CDK4 和 CDK6 的 Val96 和 Val101 形成氢键, 从而发挥较好的酶学活性。与阿贝西利相比, 吡洛西利结构中 NH 的酸解离常数 (acid dissociation constant, pKa) 值降低, 化合物极性增加, 计算脂水分配系数 (calculated logarithm of partition coefficient, cLogP) 是 4.6, 低于阿贝西利的 5.5^[10]。已完成的体外数据表明, 吡洛西利在动物和人血浆中均呈中等程度结合 (76.2% ~ 88.5%), 人血浆中蛋白结合率为 81.9%, 明显低于阿贝西利 (93.0% ~ 98.0%)^[7], 预测吡洛西利在人体中的游离型药物增多, 使得更多药物可以跨膜转运到组织发挥药效作用。同时, 有研究表明, cLogP 值降低使化合物不易嵌入 CDK6 的腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 结合口袋中, 因此吡洛西利与 CDK6 的 ATP 结合位点的相互作用减弱, 从而提高了对 CDK6 抑制活性的选择性^[10]。吡洛西利的拓扑极性表面积 (topological polar surface area, tPSA) 是 71 Å², cLogP 是 4.6, 氢键供体数目小于 3, 这些特性使其能够透过血脑屏障。临床前动物数据显示, 吡洛西利不同时间点大鼠脑组织中药物浓度与血浆中药物浓度比值在 0.2 ~ 0.5。

2 药理学

CDKs 家族激酶众多^[11], 一部分可参与细胞周期调控促进细胞增殖, 如 CDK1、CDK2、CDK4、CDK6 等; 另一部分参与转录调节, 主要包括 CDK7、CDK8、CDK9 等。吡洛西利作为全新的选择性 CDK4/6 抑制药, 在 CDKs 家族激酶试验中显示对 CDK4/6 具有良好的抑制作用 (结果见表 1), 其中 CDK4 对 CDK6 的选择性是 18.6 倍, 高于阿贝西利的 11.9 倍、瑞波西尼的 4.0 倍、哌柏西利的 1.0 倍和达尔西利的 1.0 倍^[12]。早期研究表明, CDK6 的强抑制活性与临床的

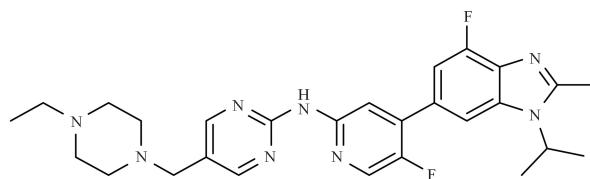


图 1 吡洛西利的化学结构式

Figure 1 The chemical structural formula of bireociclib

表1 不同细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制药对CDK家族的酶学抑制活性

Table 1 The enzymatic inhibitory activities of different cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors against the CDK family

化合物	IC ₅₀ (nmol · L ⁻¹)					
	CDK1	CDK2	CDK4	CDK6	CDK7	CDK9
吡洛西利	>1 000.0	79.0	3.0	56.0	>1 000.0	53.0
阿贝西利	>1 000.0	66.0	1.6	19.0	>1 000.0	36.0
哌柏西利	NR	NR	11.0	16.0	NR	NR

IC₅₀:半抑制浓度;NR:无数据。

血液毒性表现呈正相关^[12],吡洛西利对CDK6的弱抑制可以减少临床上血液毒性等不良事件的发生率。

研究表明,CDK4/6蛋白在细胞周期调控过程中发挥重要的作用,使细胞从G1期进入S期^[13]。用流式细胞仪检测不同浓度(0、0.64、5.00 μmol · L⁻¹)吡洛西利作用下MDA-MB-453S细胞周期各时相(G0/G1期、S期、G2/M期)的分布情况^[14],结果显示,与二甲基亚砜(dimethyl sulphoxide, DMSO)组相比,随着吡洛西利浓度的升高,处于G0/G1期的细胞比例也逐渐提高,表明吡洛西利可以通过抑制CDK4/6使细胞停滞在G0/G1期,导致肿瘤细胞的死亡。

CDK2通过磷酸化Rb促进细胞G1向S期的转换,与CDK4共同驱动细胞周期的进展^[15]。当CDK4被抑制后,细胞会通过激活CDK2来代偿细胞周期的进程,导致肿瘤细胞继续增殖,产生治疗耐药。研究发现,CDK2的抑制药可以克服这种耐药性,且CDK2抑制药与CDK4/6抑制药的联合使用可以产生协同作用^[16-17]。CDK9作为RNA Pol II转录的关键激活因子,抑制其活性可以促进肿瘤细胞凋亡^[12]。在CDKs家族激酶试验中显示,吡洛西利对CDK2和CDK9均具有一定酶学抑制活性,半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)分别为79和53 nmol · L⁻¹,对二者的抑制作用可以增强吡洛西利的抗肿瘤效果,并有望克服耐药性。

有文献报道,糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3β)在肠上皮细胞的增殖和分化中起重要作用,其抑制会导致肠上皮细胞分化不良,并通过激活无翅型MMTV整合位点家族成员(wingless-related MMTV integration site, WNT)通路上肠上皮细胞通路促进细胞增殖,引发腹泻等胃肠道毒性^[16]。钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(Ca/calmodulin-dependent protein kinases, CaMK II)会促进肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化,增强肌球蛋白和肌球蛋白的相互作用,引起平滑肌收缩,推动食物在胃肠道内移动,增加肠道蠕动。CaMK II的抑制可能导致肠道蠕动减缓,使食物在肠道内的通过速

度变慢,导致肠道内水分吸收减少,进而引发腹泻^[18-19]。体外酶学实验结果显示,阿贝西利对GSK3β和CaMK II具有较强的抑制作用,IC₅₀分别为13和11 nmol · L⁻¹。吡洛西利对GSK3β抑制作用较阿贝西利弱10倍(IC₅₀为138 nmol · L⁻¹),使得吡洛西利在临床有效剂量下,腹泻程度更轻,患者更易于管理。

3 药代动力学特点

根据轩竹生物科技股份有限公司对吡洛西利的临床前动物研究发现:

吸收 在临床前动物实验中,吡洛西利在大鼠和犬体内口服给药后吸收迅速且程度良好,动物体内绝对生物利用度为55%~78%,消除相对缓慢(*t*_{1/2}为7.0~12.0 h)。在设定剂量范围内,其暴露量(AUC₀₋₁)与剂量基本呈线性比例增加,且在动物体内无明显性别差异,重复给药后体内基本无蓄积。

分布 体外研究表明,吡洛西利在动物和人血浆中均呈中等程度结合率(76.2%~88.5%),在0.4~10.0 μmol · L⁻¹内无浓度依赖性。人血浆中蛋白结合率为81.9%,明显低于阿贝西利(93%~98%)^[7]。吡洛西利结构上降低了脂溶性(cLogP:4.6 vs 5.5),提高了药物游离率,在临床试验中疗效更显著。吡洛西利可以穿透血脑屏障进入脑组织,在SD大鼠全脑和海马区均有药物分布,不同时间点大鼠脑组织药物浓度与血浆浓度比值在0.2~0.5。在U87MG-luc源胶质母细胞瘤异种移植肿瘤裸鼠模型中,吡洛西利(100 mg · kg⁻¹)相较于溶剂对照组(中位生存期41 d)能够显著延长动物存活时间(中位生存期51 d),提示其对乳腺癌脑转移患者可能有效。

代谢 体内外研究显示,吡洛西利主要经肝代谢,细胞色素P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)是其主要代谢途径,包括氧化和脱烷基等反应。在大鼠血浆中,原形药是主要成分,其中M478(哌嗪环N-去乙烷基)是主要代谢产物,在雌雄大鼠血浆中分别占总放射性暴露量的72.52%和55.78%,在粪便中分别占35.36%和33.47%。

排泄 吡洛西利在 SD 大鼠体内排泄无明显性别差异,平均回收率为 92.08%,其中尿液占 4.75%,粪便占 86.30%,雌雄胆管插管 SD 大鼠胆汁占 31.09%,表明药物相关物质主要经胆汁排泄,并以粪便形式排出体外。

4 临床研究现状

在 I/II 期临床试验 - 剂量递增及扩展研究中,用连续给药方案(每个周期 28 d)探索其在局部晚期、复发或转移性实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学及初步疗效。用加速滴定后进行标准 3+3 剂量递增方法,初始剂量水平为每日给药 20 mg^[20]。截至 2019-04-01,共纳入 16 例受试者。320 mg *qd* 组未观察到剂量限制毒性(dose-limiting toxicity, DLT)或药物相关严重不良事件(serious adverse event, SAE)。不良事件(adverse event, AE)主要为 1~2 级,可逆,包括腹泻(31.3%)、白细胞减少(31.3%)、血清肌酐升高(25%)等。发生率 $\geq 10\%$ 的 AE 还包括贫血(18.8%)、中性粒细胞减少(18.8%)等。从 160 mg *qd* 起出现骨髓抑制,且 AUC/C_{max} 与中性粒细胞/血小板下降呈负相关($r = -0.57 \sim -0.48$)。低剂量下观察到临床活性:在 7 例可评估患者中,有 3 例病情稳定(stable disease, SD),其中 240 mg *qd* 组 1 例 SD 持续超 8 个月,靶病灶缩小 23.7%。截至 2023-04-30, 320 mg *qd* 组有 3 例患者达到 SD(2 例肿瘤缩小 10.9% 和 8.3%)。

一项多中心、单臂、开放标签 II 期临床试验(NCT04539496)^[21],旨在评估吡洛西利作为单一药物在既往内分泌治疗和 1~2 种化疗方案失败的 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者中的临床疗效和安全性,吡洛西利 480 mg 口服,每日 2 次连续给药,直至疾病进展或不可耐受毒性,结果显示,纳入的 131 例患者,中位随访时间为 17.74 个月^[18]。研究者评估的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 22.9% [95% 置信区间(confidence interval, CI):16.0~31.1],疾病控制率(disease control rate, DCR)为 66.4% (95% CI: 57.6~74.4),临床获益率(clinical benefit rate, CBR)为 39.7% (95% CI:31.3~48.6),其中 1 例(0.8%)完全缓解(complete response, CR),29 例(22.1%)部分缓解(partial response, PR),中位应答持续时间(duration of response, DOR)为 13.1 个月(95% CI:9.4~16.6),中位 PFS 为 7.4 个月(95% CI:5.5~9.2),12 个月和 21 个月的 OS 率分别为 81.8% 和 64.6%。在存在内脏疾病和肝转移的亚组中,吡洛西利显示出相似的活性。最常见治疗期间出现的不良事件

(treatment emergent adverse event, TEAE)为腹泻(93.1%, ≥ 3 级 18.3%)、中性粒细胞减少(87.0%, ≥ 3 级 43.5%)和白细胞减少(86.3%, ≥ 3 级 32.8%),多数为 1~2 级且可通过对症治疗缓解。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究的 III 期临床试验(NCT05077449),旨在评估吡洛西利联合氟维司群在 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的临床疗效^[22]。该研究共入组 305 例中国女性患者,按 2:1 随机化分组,吡洛西利(360 mg *bid*) + 氟维司群(BF, $n = 201$) vs 安慰剂 + 氟维司群(F, $n = 101$),中位随访 18.99 个月。结果显示,BF 组和 F 组的中位 PFS 分别为 14.69 个月(95% CI:11.07~20.21)和 7.33 个月(95% CI:5.49~11.04),风险比为 0.542 ($P < 0.0001$);盲态独立中心评估(blinded independent central review, BICR)评估的结果显示,BF 组和 F 组的中位 PFS 分别为 17.51 和 7.29 个月(风险比为 0.462, $P < 0.0001$)。亚组分析显示,所有预设亚组均获益,骨转移患者 HR 达 0.184。未成熟 OS 数据显示,BF 组有生存优势趋势。TEAE 主要为 1~2 级,可控,未发现新安全性信号。86 例(42.2%)BF 组患者因 TEAE 而剂量下调,但未影响临床疗效。

另外一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究已入组完成,旨在比较吡洛西利联合来曲唑/阿那曲唑与安慰剂联合来曲唑/阿那曲唑治疗晚期 HR+/HER2-乳腺癌患者的临床疗效。该研究共计入组 372 例受试者,按照 2:1 随机分配到试验组和对照组,其中试验组每 12 h 口服吡洛西利 360 mg,每天口服 1 次来曲唑/阿那曲唑 2.5 mg,每个周期持续 28 d。关注研究者评估的 PFS 和 BICR 评估的 PFS、ORR、缓解持续时间、疾病控制率、临床获益率,以及总生存率。

5 讨论

在乳腺癌临床治疗领域,CDK4/6 抑制药已成为关键性治疗药物,尤其在 HR+/HER2-乳腺癌治疗策略中占据核心地位。这一地位在全球各大权威指南中均得到明确且一致的推荐。其中,《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2024》^[23]已将 CDK4/6 抑制药联合内分泌治疗被列为 HR+/HER2-晚期乳腺癌的一线标准治疗方案,并且已获批的 CDK4/6 抑制药均获得一致推荐,不再对其证据级别和推荐等级进行区分。这种推荐基于多项关键 III 期临床试验(如 PALOMA、MONALEESA 和 MONARCH 系列研究^[24-26])所展现的卓越疗效,即临床上的联合治疗显著延长了患者的 PFS 和 OS。美国国立综合癌症网络(National

Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南和欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)指南也将CDK4/6抑制药联合内分泌治疗作为晚期HR+/HER2-乳腺癌的一线优选方案或推荐方案。

然而,CDK4/6抑制药在乳腺癌治疗中取得显著成就的同时,耐药问题仍是亟待解决的难题。其中,CDK2在CDK4/6抑制药耐药机制中扮演关键角色。Rb蛋白释放转录因子和CDK2过表达可以激活细胞周期蛋白E-CDK2复合体,进而磷酸化Rb蛋白,促使细胞周期从G1期向S期转变,直接导致CDK4/6抑制药耐药现象^[27]。此外,CDK2的异常激活与磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的异常激活密切相关,使得肿瘤细胞增殖不再受CDK4/6抑制药有效控制,进一步加剧耐药现象^[28]。CDK2的异常激活及其与细胞周期调控和信号通路的交互作用,无疑是CDK4/6抑制药耐药的重要因素之一。吡洛西利在临床前数据显示,其可能对CDK2导致的耐药问题具有一定优势,将为解决耐药难题带来新希望。另外,在CDK4/6抑制药耐药后的治疗策略探索中,部分试验验证了通过更换或继续使用其他CDK4/6抑制药,部分患者仍可能获得疾病控制。比如哌柏西利治疗进展后继续使用阿贝西利的多中心回顾性分析显示,患者的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)达5.8个月,显示出一定的临床疗效^[29]。MAINTAIN研究结果显示,HR+/HER2-晚期乳腺癌患者在试用哌柏西利进展后,更换内分泌治疗方案并接受瑞波西利治疗,与单独内分泌治疗相比,PFS显著获益,分别为5.29个月和2.76个月^[30]。BioPER研究中,患者在使用哌柏西利治疗失败后继续服用哌柏西利的CBR为34.4%,mPFS为2.6个月^[31]。但是否所有CDK4/6抑制药都可以作为后线治疗的结论仍需进一步临床试验明确其在耐药后治疗中的具体作用和适用人群。

在安全性考量方面,基于FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库的研究揭示了CDK4/6抑制药(哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利)在治疗乳腺癌时存在显著的血液毒性^[32]。哌柏西利和瑞波西利导致中性粒细胞减少的比例较高,分别为47.17%和50.70%,而阿贝西利为34.31%。尽管阿贝西利的血液毒性报告相对较少,但其致贫血后死亡的风险最高,达14.08%。血液毒性主要发生在用药后60 d内,哌柏西利的中位发生时

间最长,且90 d后仍有32.9%的患者存在血液毒性。这些血液毒性不仅可能导致严重感染,甚至死亡,还严重影响患者的生活质量和治疗依从性。临床上迫切需要一款能够降低CDK4/6抑制药血液毒性的药物。理想的药物应能减少中性粒细胞减少和贫血的发生率,降低因血液毒性导致的住院和死亡风险,从而提高患者的治疗安全性。此外,降低血液毒性还能减少治疗中断或剂量调整的频率,确保患者能够持续接受有效的抗肿瘤治疗,进一步改善患者的预后和生存率。因此,开发具有更低血液毒性或能够有效缓解血液毒性的CDK4/6抑制药,对于优化乳腺癌治疗策略具有重要的临床意义。在此背景下,吡洛西利的出现为乳腺癌治疗领域带来了新的曙光,通过临床前吡洛西利在体外对CDK6抑制活性减少的数据提示吡洛西利有望缓解临床上的血液毒性。

作为国内企业自主研发的CDK4/6抑制药,吡洛西利不仅能够单药治疗后线晚期乳腺癌患者,还能与氟维司群联合治疗二线晚期乳腺癌患者。吡洛西利独特结构设计赋予了其诸多优势,使其在保持对CDK4的高活性的同时,增强对CDK6的选择性。临床前研究为吡洛西利的安全性优势提供了有力支撑,显示其血浆蛋白结合率降低,血脑屏障透过率提高,生物利用度高且吸收迅速。这些特性在临床上转化为更高的客观缓解率、更长的中位缓解持续时间和无进展生存期,以及更低的血液毒性和腹泻率,有望使CDK4/6抑制药在乳腺癌治疗中的临床应用朝着更加个体化和精准化的方向发展,为肿瘤患者提供更优的治疗选择。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- [2] MALUMBRES M, HARLOW E, HUNT T, *et al.* Cyclin-dependent kinases: A family portrait [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(11):1275-1276.
- [3] ROBERTS P J, BISI J E, STRUM J C, *et al.* Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6):476-487.
- [4] ZHANG P, ZHANG Q Y, TONG Z S, *et al.* Dapiciclib plus letrozole or anastrozole versus placebo plus letrozole or anastrozole as first-line treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (DAWNA-2): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6):646-657.
- [5] JOHNSTON S R D, HARBECK N, HEGG R, *et al.* Abemaciclib

- combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR + , HER2 - , Node - positive, high - risk, early breast cancer (monarchE) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34):3987—3998.
- [6] RAMOS GARCÍA L, BOUNTRA K, WEBSTER R M. The breast cancer drug market [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(12):891—892.
- [7] BRAAL C L, JONGBLOED E M, WILTING S M, *et al*. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: Similarities and differences [J]. *Drugs*, 2021, 81(3):317—331.
- [8] CHEN P, LEE N V, HU W, *et al*. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10):2273—2281.
- [9] SHI Z F, TIAN L, QIANG T T, *et al*. From structure modification to drug launch: A systematic review of the ongoing development of cyclin - dependent kinase inhibitors for multiple cancer therapy [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(9):6390—6418.
- [10] CHEN P, LEE N V, HU W Y, *et al*. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10):2273—2281.
- [11] CONSTANTIN T A, GREENLAND K K, VARELA - CARVER A, *et al*. Transcription associated cyclin - dependent kinases as therapeutic targets for prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2022, 41(24):3303—3315.
- [12] JIANG C, YE Y, KANG W, *et al*. Elucidating binding selectivity in cyclin - dependent kinases (CDKs) 4, 6, and 9: Development of highly potent and selective CDK4/9 inhibitors [J]. *ChemRxiv*, 2025, 68(2):1499—1510.
- [13] O' LEARY B, FINN R S, TURNER N C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(7):417—430.
- [14] CROZIER L, FOY R, MOUERY B L, *et al*. CDK4/6 inhibitors induce replication stress to cause long - term cell cycle withdrawal [J/OL]. *EMBO J*, 2022, 41: e108599. 2022 - 03 - 15 [2024 - 09 - 04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35037284/>.
- [15] ARORA M, MOSER J, HOFFMAN TE, *et al*. Rapid adaptation to CDK2 inhibition exposes intrinsic cell - cycle plasticity [J]. *Cell*, 2023, 186(12):2628—2643.
- [16] FASSL A, BRAIN C, ABU - REMAILE M, *et al*. Increased lysosomal biomass is responsible for the resistance of triple - negative breast cancers to CDK4/6 inhibition [J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(25): eabb2210. 2020 - 06 - 17 [2024 - 09 - 04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704543/>.
- [17] YUAN K, WANG X, DONG H, *et al*. Selective inhibition of CDK4/6: A safe and effective strategy for developing anticancer drugs [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1):30—54.
- [18] THIBAUT S, HU W, HIRAKAWA B, *et al*. Intestinal toxicity in rats following administration of CDK4/6 inhibitors is independent of primary pharmacology [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2):257—266.
- [19] PERRINO B A. Regulation of gastrointestinal motility by Ca^{2+} / calmodulin - stimulated protein kinase II [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 510(2):174—181.
- [20] XU B H, WANG J X, LIU X Q, *et al*. A phase I study of XZP - 3287, a novel oral CDK4/6 Inhibitor, administered on a continuous dosing schedule, in patients with advanced solid tumours [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5):123.
- [21] WANG J Y, ZHANG Q Y, SUN T, *et al*. A multicenter, single - arm, open - label trial of birociclib, a CDK4/6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR + /HER2 - metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 suppl):1072.
- [22] WANG J Y, ZHANG Q Y, LI H P, *et al*. Bireociclib plus fulvestrant for advanced HR + /HER2 - breast cancer progressing after endocrine therapy: Interim analysis of a phase 3 trial (BRIGHT - 2) [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2024, 42:1058. 2024 - 05 - 29 [2024 - 09 - 04]. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1058#tab=citations.
- [23] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南 2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024:108—118.
- [24] FINN RS, MARTIN M, RUGO HS, *et al*. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20):1925—1936.
- [25] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, *et al*. Ribociclib as first - line therapy for HR - positive, advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26):2582.
- [26] SLEDGE G W, TOI M, NEVEN P, *et al*. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR + /HER2 - advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25):2875—2884.
- [27] GUARDUCCI C, BONECHI M, BOCCALINI G, *et al*. Mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer and potential biomarkers of response [J]. *Breast Care (Basel)*, 2017, 12(5):304—308.
- [28] JANSEN V M, BHOLA N E, BAUER J A, *et al*. Kinome - wide RNA interference screen reveals a role for PDK1 in acquired resistance to CDK4/6 inhibition in ER - positive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9):2488—2499.
- [29] WANDER S A, ZANGARDI M, NIEMIERKO A, *et al*. A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients (pts) with hormone receptor - positive (HR +) /HER2 - metastatic breast cancer (MBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl):1057.
- [30] KALINSKY K, ACCORDINO M K, CHIUZAN C, *et al*. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin - dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor - positive, human epidermal growth factor receptor 2 - negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(24):4004—4013.
- [31] ALBANELL J, PÉREZ - GARCÍA J M, GIL - GIL M, *et al*. Palbociclib rechallenge for hormone receptor - positive/HER - negative advanced breast cancer: Findings from the phase II BioPER trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1):67—80.
- [32] 董俊丽, 宋海斌, 张韶辉, 等. 基于 FAERS 数据库的周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂血液毒性真实世界研究 [J]. 医药导报, 2024, 43(1):137—142.